백서 코점막에서 발육에 따른 백혈구형 12-Lipoxygenase의 발현

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실,[1] 두뇌한국 21 의과학사업단[2]
전희선[1] · 윤주헌[1,2] · 이주환[1] · 이윤재[1] · 박태준[1] · 김경수[1,2]

Expression of Leukocyte-Type 12-Lipoxygenase in Murine Nasal Mucosa According to the Development

Hee-Sun Chun, MD[1], Joo-Heon Yoon, MD[1,2], Joo-Hwan Lee, MD[1], Yoon Jae Lee, MD[1], Tae Joon Park, MD[1] and Kyung-Su Kim, MD[1,2]
[1]Department of Otorhinolaryngology, Yonsei University College of Medicine, Seoul; and
[2]Brain Korea 21 Project for Medical Science, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : We determined the localization of leukocyte-type 12-lipoxygenase (L-12-LO) in murine nasal mucosa and to investigate the expression of L-12-LO according to the development of murine nasal mucosa. **Materials and Method** : Immunohistochemical staining was done on the nasal mucosa of mice at gestational days 16, 17, 18, and mice at postnatal days 1, 3, 7, 14, and adult mice. Alcian blue (pH 2.5)-periodic acid Schiff staining on murine nasal mucosa was performed. **Results** : In murine nasal respiratory mucosa, the expression of L-12-LO was noted in ciliated epithelial cells, basal cells, serous acini, and secretory ducts, but it was not found in the mucous acini and goblet cells. In olfactory mucosa, the expression of L-12-LO was noted in the olfactory receptor cells, supporting cells, and basal cells. The expression in respiratory mucosa according to the development was strongly noticed from the gestational day 16 through postnatal day 7. The expression in postnatal day 14 and adult mice was weaker than in the previous time point. The expression in olfactory mucosa showed no difference throughout the developmental stage. **Conclusion** : As a result of this study, we found the exact localization of L-12-LO in murine nasal mucosa, and we also found the different expression of L-12-LO between the respiratory and olfactory mucosa. This fact suggests the possible involvement of L-12-LO in the development of murine respiratory mucosa. **(Korean J Otolaryngol 2005;48:40-5)**

KEY WORDS : Arachidonate 12-lipoxygenase · Nasal mucosa · Development · Immunohistochemistry.

서 론

Lipoxygenase(LO)는 non-heme 철분을 함유하는 단백으로서 동물과 식물에 걸쳐 광범위하게 분포한다.[1] LO는 아라키돈산을 산화시키는 위치 특이성 및 세포 특이성에 따라 분류되는데 이 중 포유류의 LO에는 5-, 12-, 15-LO 등이 존재한다.[2] 12-LO는 백혈구형과 혈소판형으로 분류되는데,[3] 백혈구형 12-LO는 주로 백서[4]에서 관찰되나 돼지[5]와 쥐,[6] 소[7]에서도 발견되며 이들 동물의 백혈구, 기도 상피세포, 단핵구 등에서 발현된다. 한편 혈소판형 12-LO는 백서 혈소판에서 관찰된다.[8] 사람과 토끼에서 발현되는 15-LO는 적혈구형(15-LO-1)과 표피형(15-LO-2)으로 분류되며,[8] 15-LO-1은 사람과 토끼의 적혈구, 호산구, 단핵구, 기관-기관지 상피세포, 전립선 및 대장암 등에서 발현되고,[1] 15-LO-2는 전립선, 피부, 각막 등에서 발현되는 특이성을 보인다.[9] 사람 15-LO-1과 백서 백혈구형 12-LO는 아라키돈산 산화 위치에서 차이를 보이는 것을 제외하면 효소 및 단백-화학적 특성에서 매우 유사한 성질을 보이며 서로 기능적으로 연관되어 있다.[10]

15-LO-1은 세포의 성숙, 숙주의 방어기능, 동맥경화, 항암작용 등에 관여한다.[9][10] 기관-기관지 상피세포와 폐의 경우 세포분화에 관여하며 천식 및 상기도 염증의 중요한 매개체이다. 천식환자의 기관점막에서 15-HETE의 생성이 정상보다 의의있게 증가하고 기관 점막을 제거할 경우 대사산물인 15-HETE의 생성이 감소하여 기관 점막에서

논문접수일 : 2004년 5월 17일 / 심사완료일 : 2004년 6월 30일
교신저자 : 김경수, 135-720 서울 강남구 도곡동 146-92
연세대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (02) 3497-3463 · 전송 : (02) 3463-4750
E-mail : ydrhinol@yumc.yonsei.ac.kr

이 효소의 존재 및 천식에서 중요한 매개체임이 증명되었다.[11] 또한 15 - LO - 1은 코점막에 존재하는 것으로 알려져 있는데,[12] 국소적으로 섬모상피세포와 기저세포의 세포질에서 강하게 발현되나, 배세포에서는 발현되지 않으며 분비선의 경우 점액 및 장액선 모두에서 발현되지 않는다. 또한 배양된 코점막 상피세포의 경우 이 효소가 발현되며 세포분화에 관여할 가능성이 보고된 바 있다.[13]

사람 상기도에서 15 - LO - 1이 기도세포의 성장 및 성숙에 관여하므로,[14] 사람 코점막의 경우도 15 - LO - 1이 코점막의 발육에 관여할 가능성을 짐작할 수 있다. 그러나 문헌고찰상 사람 코점막의 성장 및 성숙에 대해 15 - LO - 1이 어떻게 발현되는 가에 대한 연구를 찾을 수 없었다. 이를 직접 사람 조직에서 관찰하기는 윤리적 문제로 어려우므로 이에 대한 대안으로 기능과 여러 특성상 사람 15 - LO - 1과 유사한 백서 백혈구형 12 - LO의 발현을 백서 코점막에서 발육에 따라 관찰함으로서 사람 코점막의 발생 및 성장에 LO가 역할을 할 가능성을 유추할 수 있겠다. 이에 본 연구의 목적으로 백서 코점막에서 백혈구형 12 - LO의 발현 여부와 발육시기에 따른 백혈구형 12 - LO의 발현을 알고자 하였다.

재료 및 방법

백서 교배 및 조직 채취

백서를 교배하여 질전법에 의해 계산된 태아 16, 17, 18일 및 생후 1, 3, 7, 14일과 성체 백서(BALB/c mouse)를 시기별로 각 3마리씩 총 24마리의 코점막을 대상으로 하였다. 백서 중 비루나 재채기 등의 증상이 있어 비강 감염이 의심되는 경우는 제외하였다.

조직 채취는 0.3 ml ketamine으로 복강내 마취 후 생후 백서 및 임신 중인 백서는 생리 식염수 및 10% buffered formalin으로 심장 관류를 시행하였다. 이후 생후 백서는 절두하여 조직을 얻었고, 임신중인 백서는 복강을 통해 태아를 적출하여 태아를 절두한 후 이를 10% buffered formalin에 고정하였다. 고정된 조직은 탈석회화를 시행한 후 파라핀에 포매하였다. 이후 4 μm의 두께로 관상 절개를 하여 ethmoturbinal과 maxilloturbinal이 관찰되는 절편을 얻었다.

면역조직화학염색

절편 조직의 파라핀을 크실렌으로 제거한 다음 에탄올로 함수시키고 3% 과산화수소가 함유된 메탄올에 5분간 담구어 내인성 과산화효소를 제거하였다. 이후 0.1% 트립신 용액에 37℃로 10분간 처치한 다음, Vectastain Elite kit (Vector Laboratories Inc., Burlingame, CA, USA)를 이용하여 염색하였다. 과정을 약술하면 비특이 반응을 없애기 위해 정상 억제액(normal blocking solution)으로 20분간 처치한 다음, 일차 항체로 다클론성 12 - LO 항체(숙주 : 토끼, 항원 : 유전자 재조합 백서 백혈구형 12 - LO 단백질 ; Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA)를 1 : 400의 농도로 1시간 동안 반응시켰다. 사용농도는 여러 농도로 항체를 연속 희석하여 백서 대장조직으로 염색하여 적정 농도를 확인하였다. 일차 항체 반응이후 바이오틴 결합 이차 항체(biotinylated secondary antibody)로 30분간 처리한 후 3,3 ’- diaminobenzidine으로 발색하고 hematoxylin으로 대조염색을 한 다음, 에탄올로 탈수하고, 크실렌으로 청정과정을 거친 후 VectaMount(Vector Laboratories Inc.)로 표본제작하여 광학현미경으로 관찰하였다. 음성대조군으로 일차 항체를 토끼 IgG(Vector Laboratories Inc., Burlingame, CA, USA)를 1 : 400으로 사용하여 염색하였다.

Alcian blue(pH 2.5) - periodic acid schiff 염색

절편 조직의 파라핀을 크실렌으로 제거한 다음 에탄올로 함수시키고 유수 및 증류수로 세척 후 3% 초산에 용해한 1% alcian blue 용액(pH 2.5)에 1시간 처리한 다음 유슈 및 증류수로 세척하였다. 이후 1% 탄산수소나트륨 용액에 30분간 처리 및 세척한 다음, 0.5% periodic acid(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) 용액에 7분간 처리한 후 Schiff 용액(Muto Pure Chemicals, Tokyo, Japan)에 15분간 처리한 후 설폰산에 3분간 3회 담가두었다. 이후 흐르는 물에 세척한 다음 hemotoxylin으로 대조염색 후 탈수 및 청정과정을 거쳐 표본제작 후 광학현미경으로 관찰하였다. 결과 판정은 함유되어 있는 당단백질의 조직화학적 성상에 따라 청색으로 염색되는 선포를 점액 선포로, 적색으로 염색되는 선포는 장액 선포로 하였다.

염색 결과 판정

면역조직화학염색 정도를 음성대조군과 비교하여 염색반응이 나타나지 않은 경우를 - (음성), 반응이 약하게 관찰되는 경우를 1+, 염색반응이 강하게 관찰되는 경우를 2+ 등으로 정하여 발육 시기별로 코점막 - 호흡점막 및 후각점막 - 에 대하여 염색 정도를 판정하였다.

결 과

성체 백서 코점막에서의 백혈구형 12 - LO의 발현

성체 백서 코점막을 다클론성 백혈구형 12 - LO 항체로

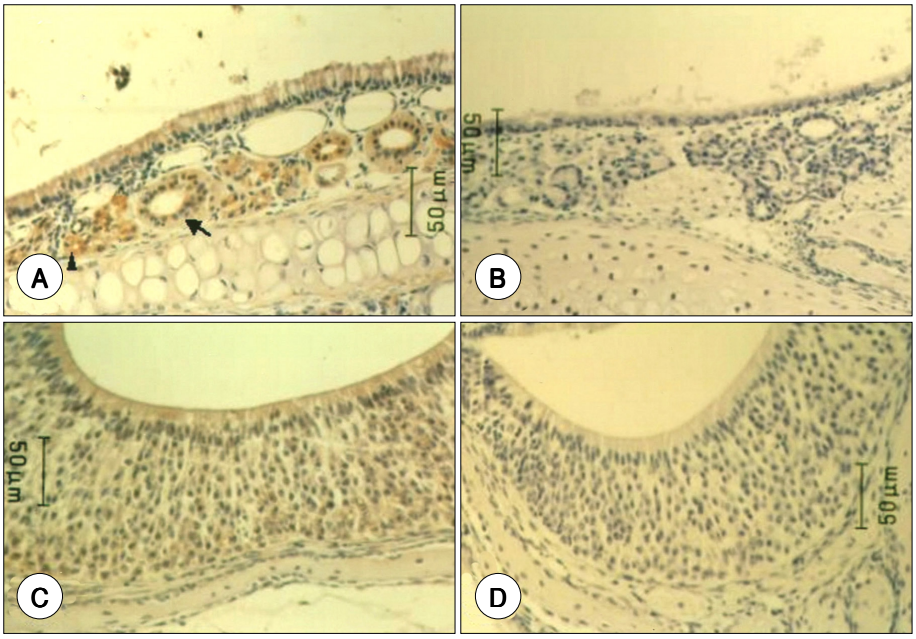

Fig. 1. Expression of leukocyte type 12-LO in adult murine nasal mucosa. In respiratory mucosa (A), the expression of leukocyte type 12-LO is noted weakly in the cytoplasm of ciliated epithelial cells and basal cells, but its expression is not found in goblet cells. Leukocyte type 12-LO expresses strongly in secretory ducts (arrow) and serous acini (arrow head). In olfactory mucosa (C), the expression of leukocyte type 12-LO is strongly noted in olfactory receptor cells, supporting cells, and basal cells. The negative controls of respiratory mucosa (B) and olfactory mucosa (D) show no immunoreactivity.

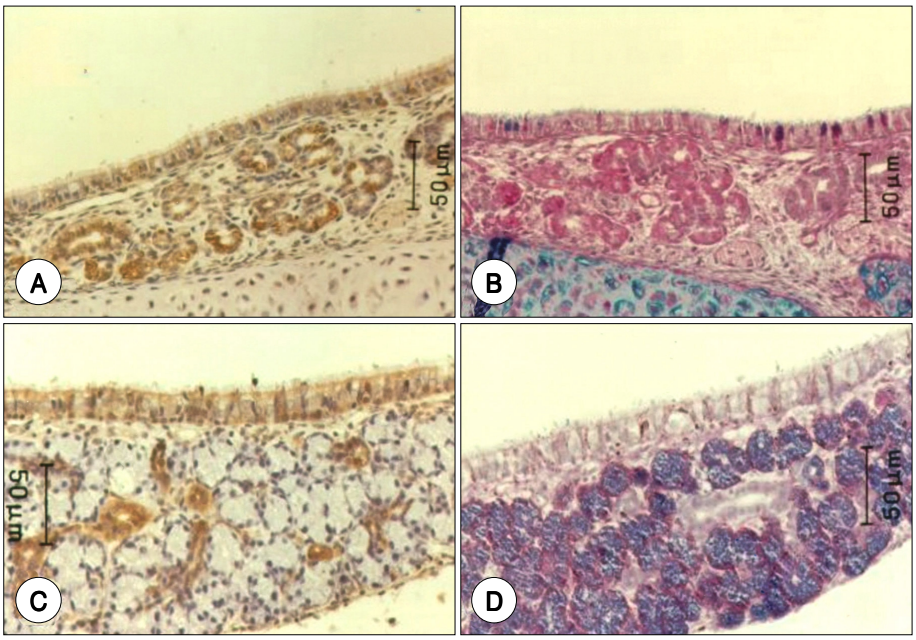

Fig. 2. Comparison of leukocyte type 12-LO immunoreactivity and AB-PAS staining in acini. The acini immunoreactive to leukocyte type 12-LO show the characteristics of serous acini such as round nuclei located in the bottom of cells and strongly stained cytoplasm (A). The acini which are not stained with leukocyte type 12-LO have the flat and relatively large nuclei and empty cytoplasm, which are the characteristics of mucous acini (C). In AB (pH 2.5)-PAS staining, the positively stained acini with 12-LO antibody are noted as red color (B), which means the serous acini. The negatively stained acini with 12-LO antibody as blue color (D), which means the mucous acini.

면역조직화학염색을 하여 백혈구형 12 - LO의 발현을 관찰하였다. 백서 호흡점막에서 백혈구형 12 - LO는 섬모상피세포와 기저세포의 세포질에서 약하게 발현되었으나(1+), 배세포에서는 발현되지 않았다. 분비선의 경우 선조직중 일부에서 세포질보다 강하게 발현되었고 분비관에서 백혈구형 12 - LO가 강하게 발현되었다(Fig. 1A). 후각점막에서 백혈구형 12 - LO는 후각 수용체 세포와 기저세포에서 강하게 발현되었고 지지세포에서도 강하게 발현되었다(2+)(Fig. 1C). 토끼 IgG로 일차항체를 사용한 음성 대조군은 호흡점막과 후각점막 모두에서 면역반응을 보이지 않았다(Fig. 1B and D).

백혈구형 12 - LO에 양성 반응을 보이는 선조직은 세포의 바닥에 위치하는 구형 핵과 진하게 염색되는 세포질의 소견으로 장액세포로 이루어진 장액선포로 생각되었다(Fig. 2A). 한편 백혈구형 12 - LO에 면역반응을 보이지 않는 선포는 세포가 장액세포보다 크고 핵이 바닥에 납작한 모양으로 관찰되며 세포질이 마치 비어 있는 것처럼 약하게 염색되는 양상으로 보아 점액세포로 구성된 점액선포로 생각되었다(Fig. 2C).

Alcian blue(pH 2.5) - periodic acid Schiff(AB - PAS)

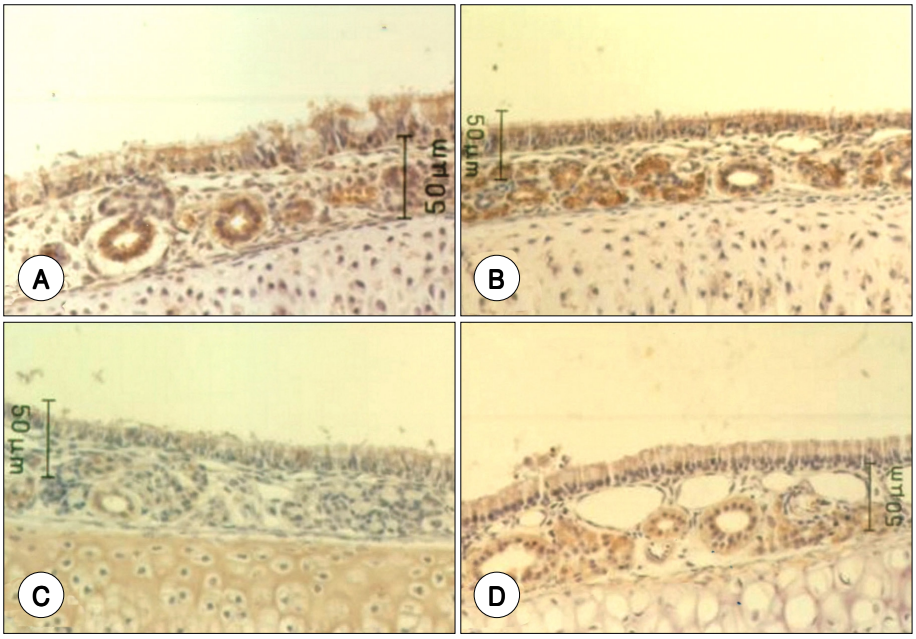

Fig. 3. Expression of leukocyte type 12-LO in respiratory mucosa according to development. Leukocyte type 12-LO strongly expresses in ciliated epithelium, serous gland, and secreroty duct from gestational 16 day (A). These expression pattern is continued to postnatal 7 day (B). In postnatal 14 day (C) and adult (D) mice, the expression is weaker than that of gestational 16 day and postnatal 7 day.

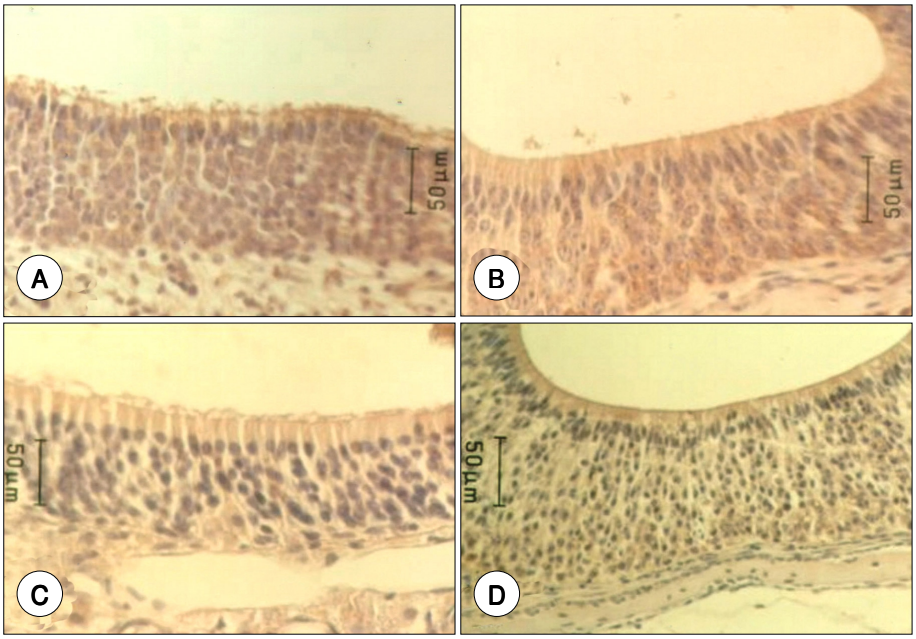

Fig. 4. Expression of leukocyte type 12-LO in olfactory mucosa according to development. The expression of leukocyte type 12-LO is noted in olfactory receptor cells, supproting cells, and basal cells of gestational 16 day (A), postnatal 7 day (B), postnatal 14 day (C), and adult (D). This expression pattern is almost same throughout the developmental stage.

염색 결과상 형태학적으로 장액선포로 생각되는 선포는 적색으로 염색되었고(Fig. 2B), 점액선포로 생각되는 선포는 배세포와 마찬가지로 청색으로 염색되어 형태학적 소견과 합당하였다(Fig. 2D).

발육에 따른 백서 호흡점막에서 백혈구형 12 - LO의 발현

태생 16, 17, 18일째와 생후 1, 3, 7, 14일째 및 성체의 코점막 절편을 얻어 호흡점막에서 12 - LO의 발현을 면역조직화학염색법으로 관찰하였다. 섬모상피세포, 기저세포, 장액선 및 분비관에서 12 - LO의 발현은 태생 16일째부터 강하게 발현되었고(2+)(Fig. 3A), 이러한 발현양상은 태생 17, 18일 및 생후 1, 3, 7일(Fig. 3B)까지 지속적으로 강한 발현을 보였다. 생후 14일(Fig. 3C)과 성체 조직(Fig. 3D)에서는 섬모상피세포, 기저세포, 장액선 및 분비관 모두에서 발현이 이전 시점보다 약한 양상이었다(1+)(Table 1).

발육에 따른 백서 후각점막에서 백혈구형 12 - LO의 발현

태생 16, 17, 18일째와 생후 1, 3, 7, 14일째 및 성체의

Table 1. Expression of leukocyte type 12-LO in murine nasal mucosa according to development

	Respiratory mucosa			Olfactory mucosa		
	Ciliated	Basal	Serous	Receptor	Basal	Supporting
G16	2+	2+	2+	2+	2+	2+
G17	2+	2+	2+	2+	2+	2+
G18	2+	2+	2+	2+	2+	2+
P1	2+	2+	2+	2+	2+	2+
P3	2+	2+	2+	2+	2+	2+
P7	2+	2+	2+	2+	2+	2+
P14	1+	1+	1+	2+	2+	2+
Adult	1+	1+	1+	2+	2+	2+

G : gestational day, P : postnatal day

코점막 절편을 얻어 후각점막에서 12 - LO의 발현을 면역조직화학염색법으로 관찰하였다. 백서 후각점막에서 백혈구형 12 - LO는 후각 수용체 세포, 기저세포 및 지지세포에서 태생 16일째부터 강하게 발현되었으며(2+)(Fig. 4A), 이러한 발현양상은 성체에 이르기까지(Fig. 4D) 후각 수용체 세포, 기저세포 및 지지세포 모두에서 강한 발현을 보였다(Table 1, Fig. 4).

고 찰

백혈구형 12 - LO가 15 - LO - 1과 기능적으로 고도의 유사성을 보여 이 둘을 총칭하여 12/15 - LO라고도 부르는데,[10] 이처럼 두 LO가 유사한 증거로 첫째, 사람과 토끼의 15 - LO - 1이 계통학적으로 돼지, 쥐, 백서 등의 12 - LO와 고도의 연관을 보인다는 것이다.[15] 반면 백혈구형 12 - LO와 혈소판형 12 - LO는 매우 낮은 유사성을 보인다.[3] 둘째, 백혈구형 12 - LO와 15 - LO - 1이 유사한 효소 특성(기질 특이성, 반응 역학)을 보인다.[10] 셋째, 두 효소는 모두 사이토카인 의존성 조절을 보인다.[16] 넷째, 사람 유전자 연구에서 밝혀진 바에 의하면 사람에서 백혈구형 12 - LO를 나타내는 독립 유전자가 없으며, 또한 백서 유전자 database에도 15 - LO - 1 유전자에 대한 증거를 찾을 수 없었다. 그러나 토끼에서는 두 단백에 대한 독립 유전자가 존재하며 토끼에서 이 동종형(isoform) 간에 고도의 염기서열 보존(>99%)은 이 유전자들이 유전자 중복에서 유래한 것으로 추측된다.[17]

본 연구결과상 백서 코점막에서 12 - LO는 섬모상피세포와 기저저포에서 약하게 발현되고 배세포에서는 발현되지 않았으며 분비선의 경우 장액선에서 발현되었다. 한편 사람 코점막에서 15 - LO - 1의 발현에 관한 연구[13]에 의하면 섬모상피세포와 기저저포의 세포질에서 강하게 발현되나 배세포에서는 발현되지 않았고 분비선의 경우 점액 및 장액선 모두에서 발현되지 않아 백서 코점막과는 분비선에서 상이한 발현을 보였다. 이러한 분비선에서의 발현 차이는 두 단백이 기능적으로 고도의 유사성을 보이는 단백이나 염기서열 분석상 약 80%의 일치를 보이므로 조직에 대한 특이성에 의해 발현이 결정될 가능성이 있다.[10] 이를 뒷받침하는 증거로 토끼에서 유전자 중복에 의한 것으로 추측되는 백혈구형 12 - LO와 15 - LO - 1의 경우에도 기능 및 염기서열은 대부분 일치하지만 조직에서 서로 상이하게 발현되는 조직 특이성을 보인다는 점이다.[17] 이러한 조직 특이성 및 해부학적 위치에 따른 상이성은 사람의 경우 15 - LO - 1의 발현에서도 관찰되는데, 같은 기도라도 기관지, 기관, 폐에서 발현의 강도가 다르게 나타나며, 이는 각 조직에서 기능의 차이를 의미한다고 하였다.[18]

백서 후각점막에서 백혈구형 12 - LO는 후각 수용체 세포, 기저세포 및 지지세포 등에서 발현되었다. 그러나 사람 후각점막에서 15 - LO - 1의 발현에 대한 연구는 문헌검색상 아직 연구된 바가 없어 사람과 백서 후각점막에서의 LO 발현은 비교할 수 없었다.

15 - LO - 1이 분화에 관계한다는 증거로 적혈구와 사람 정상 기관 - 기관지 세포의 분화 및 Caco - 2 세포에서 찾을 수 있다.[9][14][19] 최근 사람 코점막 상피세포에 대한 연구에서 레티노익산으로 사람 정상 코점막 상피세포의 분화를 유도 시 15 - LO - 1의 증가가 관찰되어 15 - LO - 1이 사람 코점막 상피세포의 분화에 관여할 가능성을 보여 주었다.[13] 이상의 연구결과로 15 - LO - 1이 여러 세포에서 세포분화와 성숙과정에 관여하므로 이런 맥락으로 백서 코점막에서 백혈구형 12 - LO가 발육에 관여할 가능성에 대하여 연구하게 되었다.

본 연구결과상 섬모상피세포, 기저세포, 장액선 및 분비관에서 12 - LO가 태생기부터 생후 7일째까지 강하게 발현되었고 생후 14일과 성체에서는 발현이 약한 양상이었다. 후각점막의 경우 12 - LO의 발현은 태생, 생후 및 성체에 관계없이 일정하게 발현되었다. 이 결과로 백혈구형 12 - LO가 백서 코점막중 호흡점막의 발육 - 분화 혹은 성숙에 관여할 가능성이 있다고 생각되었고, 후각점막의 발육과는 관계없는 것으로 생각되었다. 그러나 이처럼 발육에 관여할 가능성이 LO의 직접 작용인지 혹은 분화가 결정되거나 성장하는 과정 중의 산물인 이차적인 반응에 의한 것인지는 본 연구결과로는 결정하기 어려우므로 이에 대한 추가적 연구가 필요하리라 생각한다.

백서 코점막에서 12 - LO가 발육에 관계할 가능성을 보인 본 연구 결과를 15 - LO - 1과 백혈구형 12 - LO의 유사성에 근거하여 사람 코점막 상피세포에서 15 - LO - 1이 발

육에 관여할 가능성을 추측할 수 있다. 그러나 사람 코점막 분비선의 경우 15 - LO - 1이 발현되지 않으므로[13] 15 - LO - 1이 사람 코점막 선조직의 발육에는 관여하지 않을 것이라고 생각되었다. 한편 사람 코점막 선조직에서 15 - LO - 1이 발현되지 않는다는 결과를 다른 측면에서 보면 이는 성인에서의 결과이므로,[13] 백서에서의 본 연구결과와 유사하게 사람 선조직의 15 - LO - 1의 발현도 태생기에 강하게 발현되다가 발육과정을 거치면서 성인에서는 발현되지 않을 가능성을 생각할 수 있다. 과연 어떤 추정이 맞는 것인가는 본 연구결과로는 알 수 없으며 이에 대한 추가연구가 필요하다고 본다.

결 론

백서 코점막중 호흡점막에서는 백혈구형 12 - LO가 발육에 관계하는 것으로 생각되나 후각점막의 경우 발육에 관계하지 않는 것으로 생각한다. 추후 이러한 관계가 12 - LO의 직접작용인지 혹은 발육과정중의 이차적 반응인지에 대한 연구가 필요하리라 본다.

중심 단어 : 12 - Lipoxygenase · 비점막 · 발달 · 조직화학 염색.

REFERENCES

1) Nelson MJ, Seitz SP. *The structure and function of lipoxygenase. Curr Opin Struct Biol 1994;4:878-84.*
2) Yamamoto S. *Mammalian lipoxygenases: Molecular structures and functions. Biochim Biophys Acta 1992;1128:117-31.*
3) Takahashi Y, Ueda N, Yamamoto S. *Two immunologically and catalytically distinct arachidonate 12-lipoxygenases of bovine platelets and leukocytes. Arch Biochem Biophys 1988;266:613-21.*
4) Yoshimoto T, Suzuki H, Yamamoto S, Takai T, Yokoyama C, Tanabe T. *Cloning and expression of arachidonate 12-lipoxygenase cDNA from porcine leukocytes. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res 1991;21A:29-32.*
5) Watanabe T, Medina JF, Haeggstrom JZ, Radmark O, Samuelsson B. *Molecular cloning of a 12-lipoxygenase cDNA from rat brain. Eur J Biochem 1993;212:605-12.*
6) De Marzo N, Sloane DL, Dicharry S, Highland E, Sigal E. *Cloning and expression of an airway epithelial 12-lipoxygenase. Am J Physiol 1992;262:L198-L207.*
7) Brash AR, Boeglin WE, Chang MS. *Discovery of a second 15S-lipoxygenase in humans. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:6148-52.*
8) Chen XS, Kurre U, Jenkins NA, Copeland NG, Funk CD. *cDNA cloning, expression, mutagenesis of C-teminal isoleucine, genomic structure, and chromosomal localizations of murine 12-lipoxygenase. J Biol Chem 1994;269:13979-87.*
9) Kuhn H, Walther M, Kuban RJ. *Mammalian arachidonate 15-lipoxygenases structure, function, and biological implications. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2002;68-69:263-90.*
10) Conrad DJ. *The arachidonate 12/15 lipoxygenases. A review of tissue expression and biologic function. Clin Rev Allergy Immunol 1999;17:71-89.*
11) Kumlin M, Hamberg M, Granstrom E, Bjorck T, Dahlen B, Matsuda H, *et al. 15 (s)-hydroxyeicosatetraenoic acid is the major arachidonic acid metabolite in human bronchi: Association with airway epithelium. Arch Biochem Biophys 1990;282:254-62.*
12) Henke D, Danilowicz RM, Curtis JF, Boucher RC, Eling TE. *Metabolism of arachidonic acid by human nasal and bronchial epithelial cells. Arch Biochem Biophys 1988;267:426-36.*
13) Kim KS, Yoon JH, Kim CH, Kim SG, Chang JH, Kim JH. *Expression of 15-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 in human nasal mucosa and cultured human nasal epithelial cells. Korean J Otolaryngol 2003;46:649-53.*
14) Hill EM, Eling T, Nettesheim P. *Differentiation dependency of eicosanoid enzyme expression in human tracheobronchial cells. Toxicol Lett 1998;96-97:239-44.*
15) Kuhn H, Thiele BJ. *The diversity of the lipoxygenase family. Many sequence data but little information on biological significance. FEBS Lett 1999;449:7-11.*
16) Conrad DJ, Kuhn H, Mulkins M, Highland E, Sigal E. *Specific inflammatory cytokines regulate the expression of human monocyte 15-lipoxygenase. Proc Natl Acad Sci USA 1992;82:217-21.*
17) Berger M, Schwarz K, Thiele H, Reimann I, Huth A, Borngraber S, *et al. Simultaneous expression of leukocyte-type 12-lipoxygenase and reticulocyte-type 15-lipoxygenase in rabbit. J Mol Biol 1998;278:935-48.*
18) Shannon VR, Crouch EC, Takahashi Y, Ueda N, Yamamoto S, Holtzman MJ. *Related expression of arachidonate 12- and 15-lipoxygenases in animal and human lung tissue. Am J Physiol 1991;261:L399-405.*
19) Grullich C, Duvoisin RM, Wiedmann M, van Leyen K. *Inhibition of 15-lipoxygenase leads to delayed organelle degradation in the reticulocyte. FEBS Lett 2001;489:51-4.*